

MANUFACTURE OF MEDICAL CONTAINER CONTAINING MEDICAL SOLUTION WITH CARBONIC ACID COMPONENT

Patent Number: JP11019178

Publication date: 1999-01-26

Inventor(s): MOTOBAYASHI HIROSHI; SHICHI HIROYUKI

Applicant(s): MATERIAL ENG TECH LAB INC

Requested Patent: JP11019178

Application Number: JP19970337812 19971121

Priority Number(s):

IPC Classification: A61J1/05; B65D81/32

EC Classification:

Equivalents: JP3213271B2

Abstract

PROBLEM TO BE SOLVED: To nearly constantly keep a PH value in any stage before/after production or after long-term preservation and also to constantly keep a carbonic acid gas density by containing a carbonic acid component in one chamber and containing a mother solution consisting of electrolyte except the carbonic acid component by means of liquid-tight in the other chamber, executing a steam sterilization processing in a divided state and mixing them after the processing.

SOLUTION: In the producing method of a medical container containing a medical solution with the carbonic acid component, a transparent and flexible resin sheet which is inflation-molded is cut by prescribed size at first. Then, separating sheal parts 3 and 3 for dividing containing chambers 4 and 5 are formed in the intermediate part of the cut sheet as a heat seal and the seal parts are formed as the ripping and opening possible seal part. Then, the carbonic acid component 6 generated by the suspension liquid of a bicarbonate or carbonic acid salt is contained by liquid-tight in one chamber 5 and the mother liquid 7 generated by electrolyte except the carbonic acid component is contained in the other chamber by liquid-tight. After that, the carbonic acid component 6 and the mother solution 7 are steam sterilization-processed in a separated state and they are mixed after the sterilizing processing.

Data supplied from the esp@cenet database - I2

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平11-19178

(43)公開日 平成11年(1999)1月26日

(51)Int.Cl.⁸

A 6 1 J 1/05
B 6 5 D 81/32

識別記号

F I

A 6 1 J 1/00
B 6 5 D 81/32

3 5 1 A
C

審査請求 有 請求項の数 6 FD (全 11 頁)

(21)出願番号 特願平9-337812

(22)出願日 平成9年(1997)11月21日

(31)優先権主張番号 特願平9-134259

(32)優先日 平9(1997)5月8日

(33)優先権主張国 日本 (JP)

(71)出願人 390003263

株式会社新素材総合研究所
東京都世田谷区大原2丁目21番13号

(72)発明者 本林 博志

東京都新宿区矢来町52番地

(72)発明者 志知 宏幸

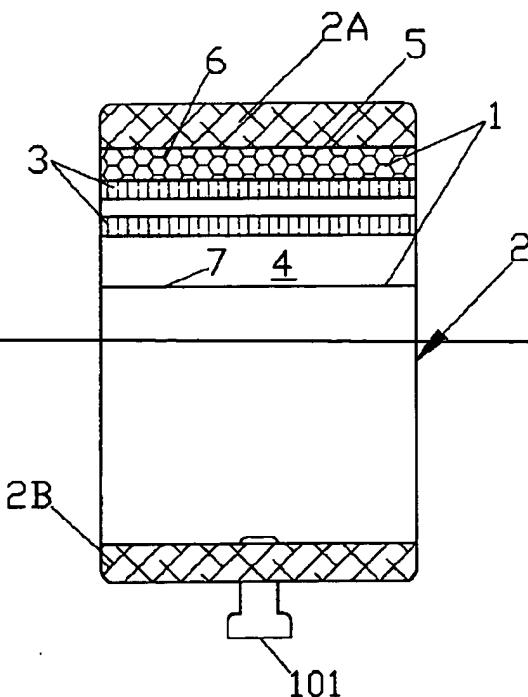
東京都板橋区坂下1-11-3-603

(54)【発明の名称】炭酸成分入り医療用溶液を収容した医療用容器の製造方法

(57)【要約】

【目的】 製造前、製造後、或いは長期保存後のどの段階であってもPH値がほぼ一定に維持され、且つ炭酸ガス濃度も一定に維持される炭酸成分入り医療用溶液を収容した医療用容器の製造方法を提供。

【構成】 本発明に係る炭酸成分入り医療用溶液を収容した医療用容器の製造方法は、一の室に重炭酸又は炭酸の塩又は塩溶液の塩又は塩溶液から成る炭酸成分を液密に収容し、他の室に炭酸成分以外の電解質からなる母液を液密に収容したの後、上記炭酸成分及び母液を分けた状態で蒸気滅菌処理し、該滅菌処理後に上記炭酸成分と母液を混ぜてなることを特徴とする。



【特許請求の範囲】

【請求項1】一の室に重炭酸又は炭酸の塩又は塩溶液から成る炭酸成分を液密に収容し、他の室に炭酸成分以外の電解質からなる母液を液密に収容したの後、上記炭酸成分及び母液を分けた状態で蒸気滅菌処理し、該滅菌処理後に上記炭酸成分と母液を混ぜてなる炭酸成分入り医療用溶液を収容した医療用容器の製造方法。

【請求項2】上記母液中のPHを3.8以下とし、且つ上記母液中の $[OH^-]$ を除く負電解質量は母液中の $[H^+]$ を除く陽電解質量より $1.5mEq/L$ ～ $14mEq/L$ の範囲（但し、上記炭酸成分中に重炭酸量より過剰な陽電解質量（塩）が存在する場合には該陽電解質の過剰量の負電解質を加算した後の範囲）で過剰に含めることを特徴とする請求項1記載の医療用容器の製造方法。

【請求項3】上記炭酸成分がアルカリ性懸濁液又は溶液として収容し、上記母液中の負電解質量は母液中の $[H^+]$ を除く陽電解質量より $3.1mEq/L$ ～ $14mEq/L$ の範囲（但し、上記炭酸成分中に重炭酸量より過剰な陽電解質量（塩）が存在する場合には該陽電解質の過剰量の負電解質を加算した後の範囲）で過剰に含めることを特徴とする請求項2記載の医療用容器の製造方法。

【請求項4】上記炭酸成分と母液との混合後の医療用溶液の炭酸ガス濃度が 10 ～ $200mHg$ で存在することを特徴とする請求項2又は3記載の医療用容器の製造方法。

【請求項5】上記炭酸成分の収容室を上記蒸気滅菌前又は滅菌後にガスバリアー性包装体で覆うことを特徴とする請求項4記載の医療用容器の製造方法。

【請求項6】上記ガスバリアー性包装体内に炭酸ガス発生型脱酸素剤を配することを特徴とする請求項5記載の医療用容器の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、輸液、透析液、臍器保存液等を収納した医療用容器の製造方法に関するものであり、特に、安定性に欠ける炭酸成分を含有させた医療用溶液を収容した医療用容器の製造方法に関するものである。

【0002】

【従来の技術】一般に重炭酸ナトリウム溶液を樹脂容器等に収容すれば、加熱或いは保存中に分解し、炭酸ガスが発生し、炭酸ガスは容器壁を透過して消失する。かかる分解により溶液中には $[OH^-]$ が電離平衡のため増加し、溶液のPH値は上昇する。このため、医療用容器を長く保存するために、医療用容器をガスバリアー性の包装体で密封包装し、包装体内に炭酸ガスを導入したり、炭酸ガス発生型の脱酸素剤を配して医療用容器の外側を炭酸ガス雰囲気とすることにより、樹脂容器内の炭

酸ガスが樹脂容器外にでることを阻止した技術が提案されている（特許第2527532号公報、特開昭6-105905号公報）。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】しかしながら、従来の炭酸成分を含有した医療用容器の製造方法には以下の点で問題が見られる。包装体に炭酸ガスを収容したものも、或いは脱酸素剤を配したものにあっては、医療用容器内の溶液の初期PH値は蒸気滅菌処理時の炭酸イオンの喪失を防止するため8.32或いは8.60と高い。そして、10日後以降に医療用容器内のPH値が8.0以下を示す。これは、医療用容器内の溶液が包装体内に存在し且つ容器壁を透過してくる炭酸ガスを取り込んだものと考えられる。しかし、このような医療用容器にあっては、初期組成から明らかに相違し、どの程度の炭酸ガスが医療用容器内の溶液に溶け込んだか不明である。また、炭酸ガスを過剰に取り込んだ溶液では溶液中のカルシウムイオンやマグネシウムイオンと反応して沈殿物を生じるおそれがある。従って、本発明は製造前、製造後、或いは長期保存後のどの段階であってもPH値がほぼ一定に維持され、且つ炭酸ガス濃度も一定に維持される炭酸成分入り医療用溶液を収容した医療用容器の製造方法を提供することにある。

【0004】

【課題を解決するための手段】本発明は、一の室に重炭酸又は炭酸の塩又は塩溶液から成る炭酸成分を液密に収容し、他の室に炭酸成分以外の電解質からなる母液を液密に収容したの後、上記炭酸成分及び母液を分けた状態で蒸気滅菌処理し、該滅菌処理後に上記炭酸成分と母液を混ぜてなる炭酸成分入り医療用溶液を収容した医療用容器の製造方法を提供することにより、上記目的を達成したものである。

【0005】上記医療用容器は通常可撓性壁を有する樹脂容器である。可撓性壁は撓むことにより容器内の容積が容易に変化するものであれば良い。また容器壁は内容物の確認できる程度に透明性を有することが望ましい。容器内での薬剤の状態を確認する上で必要となるからである。上記容器は、インフレーションフィルム、チューブ、シート及びフィルムから成形したもの、押出成形、射出成形、又はプロー成形したものである。樹脂容器の

樹脂素材としてはポリオレフィン系樹脂、塩化ビニル、塩化ビニリデン系樹脂、ポリエステル系樹脂、ポリビニルアルコール系樹脂、ポリアクリルニトリル系樹脂、ポリアクリル酸系樹脂、ポリアミド系樹脂等の汎用樹脂である。また樹脂容器は単層又は多層で形成されていても良い。樹脂容器内の薬剤と接触する最内層は、薬剤に影響を与えない、また溶出物が生じない樹脂層であるあることが望ましい。このような樹脂としては、ポリオレフィン系樹脂が望ましく、例えば、低、中、高一密度ポリエチレン、ポリプロピレン等の低級オレフィン樹脂等が

挙げられる。また、樹脂容器壁にはガスバリアー性層が形成されていることが望ましい。特に、酸素等を容易に透過しない層であることが望ましい。このようなガスバリアー性層としては、殆ど、又は全くガスを透過させないアルミニウム等の金属層や酸化珪素、酸化マグネシウム、酸化チタン等の無機蒸着層であり、またポリ塩化ビニリデン、ポリエステル、ナイロン、エチレン-ビニルアルコール共重合体、フッ素系樹脂等のようにガスバリアー性の高い樹脂層である。ガスバリアー性層の酸素透過量は $40 \text{ c.c.} \cdot 20 \mu/\text{m}^2 \cdot \text{day} \cdot \text{atm}$ (温度: 20°C) 以下、特に、 $30 \text{ c.c.} \cdot 20 \mu/\text{m}^2 \cdot \text{day} \cdot \text{atm}$ 以下、また好ましくは $5 \text{ c.c.} \cdot 20 \mu/\text{m}^2 \cdot \text{day} \cdot \text{atm}$ 以下、更には $1 \text{ c.c.} \cdot 20 \mu/\text{m}^2 \cdot \text{day} \cdot \text{atm}$ 以下であることが望ましい。また、樹脂容器の壁は内部の薬剤が確認できる程度に透明性を有することが望まれる。このため、ガスを全く透過させない優れた機能を有する上記アルミニウム層等の金属層から成る壁は少なくとも一部においてその金属層が剥離可能に形成されていることが望ましい。かかる層を有した樹脂容器においては高圧蒸気滅菌時に内部の薬剤の熱による変質を十分に防止することができる。

【0006】上記炭酸成分と母液とを分けて液密充填し蒸気滅菌処理する。炭酸成分と母液とを分けて液密に収容するとは、上記炭酸成分と上記母液を個別に収容する複数の室を有した樹脂製の容器を用いても良い。このような容器が複数の室に分割される場合には室と室とを隔離する部分に容器壁越しの操作により室と室とを互いに連通する連通手段を構成することが望ましい。かかる連通手段とは、閉鎖型管の端部を容器壁越しに破断して該管を連通管とするもの、隔離部分を挟持クリップ等で止めたもの、或いは、隔離する部分を外側からの操作により剥離可能なピールシール部とするもの等、その他公知の無菌的連通が可能な手段である。また、上記炭酸成分と上記母液とを別個の容器に収容してこれを接続した複数容器とし、個々の容器を室としたものでも良い。容器同士の接続には上記ピールシール部で構成した容器端部同士を接続して使用時に容器越しの操作で連通可能な構造となるもの、容器同士をそれ自体公知の連通針を備えた連通手段で連通操作可能なもの等が挙げられる。尚、容器が複数容器から構成されるものは、少なくとも一方はガラス製の容器であっても良いが、好ましく樹脂製容器同士から構成することが望ましい。また特に、複数の室は容器越し及び包装体越しに連通可能なピールシール部で形成或いは接続されている容器であることが望ましい。

【0007】即ち、上記ピールシール部は弱シール部とも称され、外部から室或いは容器を圧迫し、内部が一定の昇圧状態になったときに剥離する隔離シール部である。上記ピールシール部の剥離強度は、室の圧が $0.01 \sim 1.0 \text{ kgf/cm}^2$ 、特に、 $0.05 \sim 0.5$

kgf/cm^2 の昇圧で剥離する強度が望ましい。上記範囲を下回る強度であれば、製造、運搬、保存時等の隔離状態を保つための安全性に欠ける。上記範囲を上回る強度であれば、用時に室と室同士の連通操作を容易にすることができないことがある。樹脂容器の内層同士のピールシールの形成或いは完全固着シールを形成する場合にはそれ自体公知の技術を用いることができ、これらのシールを確実に異ならせて形成するためには、樹脂容器の内層が異なる樹脂のブレンド物であることが望ましい。特に、異なる樹脂は、熱溶融開始温度、或いはピカド軟化点が異なり、相溶性のあまりない樹脂ブレンド物からなることが望ましい。かかるブレンド物層を有することより、同一の内層で、完全な密封シール接着のシール温度条件設定が簡単にできる一方、ピールシール接着のシール温度条件設定も簡単にできる。また、ピールシール接着に求められるシール強度、即ち、使用時の外力による易剥離性と、保存時に剥離が生じないシール強度との関係を厳密に設定することができる。即ち、内層に相溶性の異なる樹脂を溶融混合し、これをシート状に形成することによって、ミクロ的に熱接着性の異なる部分に分離した表面としたものである。そして、任意の温度におけるそのシートの表面相互のミクロ的な部分の熱溶融性を決めることにより、シール強度の強弱を正確に付け、上記効果を容易に達成するものである。

【0008】上記母液は輸液、透析液、臓器保存液に用いられる成分であり、例えば、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、クロール、リン等、その他の人体に存在する無機電解質、酢酸、乳酸、クエン酸等、その他の人体に存在する有機電解質等であり、また、電解質の他に糖類、アミノ酸、蛋白質、脂肪等のエネルギー、必要により生理活性物質、ビタミン等も含まれる。尚、母液は樹脂容器に無菌的に充填しても良いが、樹脂容器の収容室に液密収容した後、蒸気滅菌処理されたものである。かかる滅菌処理により、母液の滅菌が確実になされ、患者への安全な投与ができるからである。上記炭酸成分とは重炭酸及び炭酸の一方又は両方をいい、重炭酸のみ、炭酸のみでも良い。また炭酸成分は重炭酸塩又は炭酸塩の固体塩で存在していても良いし、かかるアルカリ塩溶液として存在しても良い。炭酸成分に含まれる塩としては、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩等であり、特にナトリウム塩、カリウム塩であることが望ましい。また、炭酸成分には水酸化アルカリ塩が含まれることが望ましい。例えば、水酸化ナトリウムや水酸化カリウム等である。このように炭酸成分にアルカリ塩が過剰に配合されていれば、炭酸ガス分解を極力抑えることができる。

【0009】上記炭酸成分は、少なくとも高圧蒸気滅菌中或いは2~3年の長期保存中に20%を限度として重炭酸塩が炭酸ガスに分解消失しない状態で上記室に収容してあることが望ましい。上記炭酸成分中から炭酸ガス

を放出しない方法としては、上記樹脂容器壁をガスバリアー性層で形成、或いは少なくとも樹脂容器の炭酸成分を収容した室をガスバリアー性包装体で密封することが望ましい。樹脂容器における蒸気滅菌処理は温度100°C~140°C、特に温度105°C~115°Cの範囲で滅菌処理することが望ましい。上記範囲を下回る滅菌温度では、時間がかかり、また滅菌が不十分となるおそれがある。一方、上記範囲を上回る滅菌温度ではプラスチック容器や包装材が熱変形、熱変質等を起こして好ましくない。

【0010】このように構成した医療用容器の製造方法では、蒸気滅菌中に炭酸成分がアルカリ性状態で存在するため、加熱中であっても炭酸ガスの発生が極力抑えられる。特に、固形状態に比べて分解し易い溶液状態の炭酸成分でも加熱分解が抑えられる。従って、炭酸成分の蒸気滅菌処理も可能となり、患者への安全な投与ができる。また、滅菌冷却後にも炭酸成分をアルカリ性状態に維持可能なので、長期保存中にも炭酸ガスの発生を極力抑えることができる。

【0011】本発明に係る請求項2記載の医療用容器の製造方法は、請求項1記載の製造方法において、上記母液中の $[OH^-]$ を除く負電解質は母液中の $[H^+]$ を除く陽電解質より $1.5mEq/L$ ~ $14mEq/L$ の範囲（但し、上記炭酸成分中に重炭酸量より過剰な陽電解質（塩）が存在する場合には該陽電解質の過剰量の負電解質を加算した後の範囲）で過剰に含めることを特徴とする。母液は電解質溶液であるため通常、溶液中には $\{OH^-, X^-, Y^-, Z^-, \dots\}$ と $\{H^+, A^+, B^+, C^+, \dots\}$ との種々の陽及び負イオンが解離して存在している。そして、PH値が7付近であれば、水素イオン及び水酸基イオンを除いた場合でも $\{X^-, Y^-, Z^-, \dots\}$ と $\{A^+, B^+, C^+, \dots\}$ との陽・負電解質イオン量は等しい。しかし、負電解質を陽電解質より過剰に存在させた場合、過剰負電解質イオン量 $\equiv \{X^-, Y^-, Z^-, \dots\} - \{A^+, B^+, C^+, \dots\}$ となり、かかる負電解質イオン量と溶液中の水素イオン $[H^+]$ とが平衡を保ちPH値が下がる。ここで、過剰負電解質中に弱酸、例えば乳酸や酢酸が存在すると、母液のPH値は乳酸或いは酢酸の電離定数Kと過剰負電解質Cとでほぼ決まる。即ち、乳酸或いは酢酸以外の塩素等は殆ど電離し

電離し難い乳酸或いは酢酸によってPH値が決まり、PH値は $PH = -1/2 \cdot \log K \cdot C$ の式にはほぼ従う。従って、乳酸の電離定数が $K = 1.38 \times 10^{-5}$ で、過剰負電解質Cが $1.5mEq/L$ であれば、その溶液はPH値は3.34となる。また、電離定数の極めて低い酢酸が母液に含まれ、 $1.5mEq/L$ が過剰負電解質であれば、酢酸の解離定数Kが 1.85×10^{-5} であり、母液のPH値は3.80となる。また、弱酸がなく、強酸のみの場合、例えば塩酸のみの場合はその90%程度が解離することから過剰負電解質Cがそのまま

反映し、PH値は2.74程度となる。

【0012】このような $[OH^-]$ と $[H^+]$ を除く、負電解質が陽電解質より過剰に存在する母液にあっては、例えば $25.5mmol/L$ に相当する重炭酸ナトリウムからなる炭酸成分を負電解質過剰量 $1.5mEq/L$ の母液に混合すると、炭酸成分は更に乳酸よりも弱酸であるため、炭酸成分と結合していた $25.5mmol/L$ 中のナトリウムイオンが $1.5mEq/L$ 分だけ酢酸或いは乳酸の負電解質と電離関係を持つ。ここで、他の電解質の緩衝作用により混合液のPH値が7付近に維持されると、水酸基イオンも水素イオンもナノ単位量であるため、 $25.5mEq/L$ 中 $1.5mmol/L$ の $[HCO_3^-]$ は $[H^+]$ と結合して炭酸ガスを生じる。生成炭酸ガスの一部は混合液中に溶解或いは電離状態で存在し、その他は溶解度等の関係により溶液外に炭酸ガスとして放出する。一方、重炭酸イオン及び炭酸イオンのイオン総和量は $24.0mEq/L$ が確実に溶液中に維持される。

【0013】本発明に係る医療用容器の製造方法は、母液がかかる過剰負電解質を有することにより、母液と炭酸成分とを混合した溶液のPH値をほぼ一定にし、且つ体内の血漿等と同様に所定の重炭酸イオンと炭酸ガスとを含む輸液剤等の医療用容器を提供できるようにしたのである。即ち、炭酸成分は、蒸気滅菌時或いは保存時に予め、最低で $5 \pm 3\%$ 、最高で $20 \pm 3\%$ 程度まで炭酸ガスとして消失してしまうことが通常見込まれる。また、炭酸成分は輸液剤或いは透析液等の医療用溶液に $1.0 \sim 3.5mEq/L$ 、特に $2.0 \sim 2.8mEq/L$ の重炭酸イオン濃度となるように最終的に含まれることが望ましい。このため、三年以上の保存にあっては、最下限の $1.0mEq/L$ のときは誤差値の最低2%の消失が見込まれ、最上限の $3.5mEq/L$ のときは誤差値の最高23%の消失が見込まれる。従って、 $0.2(1.0 \times 0.02) \sim 8.1(3.5 \times 0.23)mEq/L$ 量の範囲で保存期間中の喪失が見込まれる。

【0014】ところで、本発明に係る母液と炭酸成分とを混合したとき、最初或いは保存中等のどの段階の混合でも、母液中の過剰負電解質の作用により上記炭酸成分の一部が混合時に常に反応発生し、医療用溶液のPH値がほぼ所定範囲を維持し、また重炭酸イオン濃度を一定にできる。例えば、疑似血漿に近い電解質成分において、母液中の上記過剰負電解質が $4mEq/L$ 過剰で、重炭酸ナトリウムが分割室内に当初 $2.7mmol/L$ 相当量あるとする。かかる母液と炭酸成分とを高压蒸気滅菌処理することなく混合すると、その混合した混合溶液から $4mEq/L$ 相当の重炭酸イオンが炭酸ガスとして変化し、その炭酸ガスは一部は医療用溶液中にあって溶解或いは電離し、一部は溶液外に放出される。即ち、過剰負電解質は重炭酸イオン $2.7mmol/L$ 中の $4mmol/L$ の重炭酸イオンから陽イオン塩を

奪って電離関係を持つ。そして、混合溶液中の重炭酸イオン濃度はほぼ 23mEq/L （厳密には、PH値7付近で、 $[\text{HCO}_3^-] \approx [\text{HCO}_3^-] + [\text{CO}_3^{2-}] + [\text{OH}^-] = 23\text{mEq/L}$ ）となる。また、このときのPH値が下記化1のヘンダーソン・ハッセルバルヒの式に従うとすると、そのPH値は医療用溶液中の炭酸ガス濃度に左右され、混合溶液中に発生した炭酸ガス 4mmol （ $4/0.03[\text{mmHg}]$ ）の内、実験等から40%程度が溶液外に放出されるので、医療用溶液のPH値は7.10程度となる。

【0015】

【化1】

$$\text{pH} = 6.1 + \log([\text{HCO}_3^-]/0.03 \times \text{pCO}_2)$$

【0016】また、炭酸成分を容器と共に室内で蒸気滅菌処理したときに加熱により分解消失して、重炭酸塩が 25mmol/L 相当量にまで減少し、 2mmol/L 相当量の水酸化塩等ができたとしても、混合する医療用溶液からは、 2mEq/L に相当する重炭酸が炭酸ガスとなる。即ち、過剰負電解質の内の 2mEq/L が水酸化塩と電離関係を持ち、残りの 2mEq/L は重炭酸イオンから奪った陽イオン塩と電離関係を持つ。生成炭酸ガス中の30%程度が実験等から溶液外に放出されると、その医療用溶液のPH値は7.31程度で重炭酸イオン濃度は上記と同様にほぼ 23mEq/L となる。

【0017】上記母液中には $[\text{OH}^-]$ を除くこのような負電解質量が母液中の $[\text{H}^+]$ を除く陽電解質量より $1.5\text{mEq/L} \sim 14\text{mEq/L}$ の範囲で過剰に含まれる。輸液剤等の医療用溶液中には炭酸ガスの溶存量として少なくとも炭酸ガス分圧が 40mmHg の付近にあることが望ましい。このため、輸液溶液として溶液中に $1.2(40 \times 0.03)\text{mEq/L}$ 以上の炭酸ガスが混合時に生成溶解することが望ましい。上記炭酸成分の保存時の分解消失量は $0.2 \sim 8.1\text{mmol/L}$ の範囲が考えられることから、母液中の過剰負電解質量の下限値が分解量を含めて 1.4mEq/L で上記下限範囲はかかる下限値を上回る範囲の 1.5mEq/L に設定されるべきである。一方、母液中の過剰負電解質量により分解した炭酸ガス分圧は 200mmHg を限度とする。このため、輸液溶液として溶液中に最大で $6.0(200 \times 0.03)\text{mEq/L}$ を下回る炭酸ガスの溶解であればよい。従って、母液中の過剰負電解質量の上限値は保存中の分解量を含めて 14.1mEq/L で上記上限範囲はかかる上限値を下回る範囲の 14.0mEq/L に設定すべきである。このような過剰負電解質を有する母液はPH値が3.80以下、特にPH値が3.20以下、更にはPH値が2.90以下であることが望ましい。尚、母液のPH値の下限は、炭酸成分に重炭酸量を上回るアルカリ塩を含めることができるため制限する必要はない。即ち、上記母液中の過剰負電解質量の範

囲は、炭酸成分中に重炭酸イオン量より過剰な陽電解質量（塩）が存在する場合には更に陽電解質量の過剰分の負電解質を加算した範囲とすることができる。例えば、上記例で言えば、炭酸成分中に重炭酸ナトリウム 27mmol/L 相当量以外に水酸化ナトリウム 27mmol/L 相当量が含まれていれば、母液中には 27mEq/L 相当量の過剰の負電解質が上記過剰負電解質量の範囲 $1.5 \sim 14.0\text{mEq/L}$ 相当量の範囲に更に加算される。従って、このような配合の母液を炭酸成分と分けて充填した医療用容器の製造方法では使用の初期或いは長期間の保存後の使用においてもPH値がほぼ所定の範囲となるように用いることができる。その上、重炭酸イオン量も一定に維持させることができる。また、母液中には糖類を添加する場合があるが、母液のPH値は3.8以下であるため、母液の高圧蒸気滅菌中に糖類等が変色、変質するおそれがない。

【0018】本発明に係る請求項3記載の医療用容器は請求項2記載の医療用容器において、上記炭酸成分がアルカリ性懸濁液又は溶液として収容し、上記母液中の負電解質量は母液中の $[\text{H}^+]$ を除く陽電解質量より $3.1\text{mEq/L} \sim 14\text{mEq/L}$ の範囲（但し、上記炭酸成分中に重炭酸量より過剰な陽電解質量（塩）が存在する場合には該陽電解質の過剰量の負電解質を加算した後の範囲）で過剰に含めることを特徴とする。上記炭酸成分をアルカリ性の懸濁液或いは溶液とした場合、通常、固体塩より分解が速くなり、特に、熱等が加わったときには、過酷試験等の保存期間中に全体の20%程度が分解する。このため、上記炭酸成分の分解消失量の範囲は $1.7 \sim 8.1\text{mEq/L}$ となり、使用時の母液と炭酸成分との混合時の炭酸ガスの好ましい溶存量を加算すると、上記母液中の負電解質量は 3.1mEq/L 以上であることが望ましい。

【0019】本発明に係る請求項4記載の医療用容器の製造方法は、請求項2又は3記載の製造方法において、上記炭酸成分と母液との混合後の医療用溶液の炭酸ガス濃度が $10 \sim 200\text{mHg}$ で存在することを特徴とする。上記母液と炭酸成分とを混合したとき、上述したように母液中の過剰負電解質が炭酸成分中の塩の一部と電離関係を生じることにより、炭酸成分の一部は炭酸ガスとなるが、かかる炭酸ガスは混合後の混合溶液中に濃度

$10 \sim 200\text{mHg}$ の範囲、特に、 $20 \sim 80\text{mHg}$ の範囲の濃度となることが望ましい。上記混合溶液中の炭酸ガス濃度は、上記ヘンダーソン・ハッセルバルヒの式の溶液のPH値とPH7付近での理論的に存在する重炭酸イオン量に基づいて計算される値である。混合溶液である医療用溶液が上記範囲を下回ると、血漿中等に一過性の呼吸性アルカリローシスを引き起こし、体内での炭酸ガス濃度の平衡バランスを崩すおそれがある。上記範囲を上回ると、一過性の呼吸性アンドーシスとなり肺からの代謝を上回り十分に平衡バランスを採ることがで

きなくなる。

【0020】本発明に係る請求項5記載の医療用容器の製造方法は、請求項2又は3記載の製造方法において、上記炭酸成分の収容室を上記蒸気滅菌前又は滅菌後にガスバリアー性包装体で覆うことを特徴とする。上記炭酸成分の収容室を蒸気滅菌前に覆うと、蒸気滅菌時の加温中において炭酸ガスが包装体内に閉じ込められ炭酸成分の分解を極力抑えることができる。また蒸気滅菌後にあっては保存中から使用直前までの炭酸成分の分解を極力抑えることができる。本発明に係る包装体は、容器の全体又は容器の一部の炭酸成分の収容室のみを密封包装するものである。具体的なガスバリアー性包装体としては、包装壁が殆ど、又は全くガスを透過させないアルミニウム等の金属層、またポリ塩化ビニリデン、ポリエチレン、ナイロン、エチレン-ビニルアルコール共重合体、フッ素系樹脂等のようにガスバリアー性の高い樹脂層、又はアルミニウム、珪素、マグネシウム、チタン、銀、金等の土類金属若しくは金属、又はその酸化物の蒸着層等を有するものである。包装体におけるガスバリアー性層の酸素透過量は $40\text{ c c} \cdot 20\mu/\text{m}^2 \cdot \text{day} \cdot \text{atm}$ (温度: 20°C) 以下、特に、 $30\text{ c c} \cdot 20\mu/\text{m}^2 \cdot \text{day} \cdot \text{atm}$ 以下、また好ましくは $5\text{ c c} \cdot 20\mu/\text{m}^2 \cdot \text{day} \cdot \text{atm}$ 以下、更には $1\text{ c c} \cdot 20\mu/\text{m}^2 \cdot \text{day} \cdot \text{atm}$ 以下であることが望ましい。包装体におけるガスバリアー性層の炭酸ガス透過量は、 $200\text{ c c} \cdot 20\mu/\text{m}^2 \cdot \text{day} \cdot \text{atm}$ (温度: 25°C) 以下、特に、 $100\text{ c c} \cdot 20\mu/\text{m}^2 \cdot \text{day} \cdot \text{atm}$ 以下、また好ましくは $10\text{ c c} \cdot 20\mu/\text{m}^2 \cdot \text{day} \cdot \text{atm}$ 以下、更には $1\text{ c c} \cdot 20\mu/\text{m}^2 \cdot \text{day} \cdot \text{atm}$ 以下であることが望ましい。

【0021】本発明に係る請求項6記載の医療用容器の製造方法は、請求項5記載の製造方法において、上記ガスバリアー性包装体内に炭酸ガス発生型脱酸素剤を配することを特徴とする。上記包装体内に炭酸ガス発生型脱酸素剤を配すれば、包装体のガスバリアー性と相まって炭酸成分の蒸気滅菌中或いは保存中の分解を極力抑えることができる。脱酸素剤としては、アスコルビン酸、カテコール系化合物を主体とした有機系のもの、或いは鉄等の金属及びハロゲン化金属からなる粉末状のものなどがある。具体的には、商品名「エージレス」(三井瓦斯化学株式会社)やその他のメーカー等から市販されているものである。脱酸素剤としては、酸素を吸収して炭酸ガスを発生するものである。

【0022】

【実施例】以下、本発明に係る炭酸成分入り医療用溶液を収容した医療用容器の製造方法の好ましい実施例を添付図面を参照しながら詳述する。図1は本発明に係る炭酸成分入り医療用溶液を収容した医療用容器の製造方法における第一実施例の医療用容器の正面図である。図2

は第一実施例の医療用容器の炭酸成分の収容室に包装材を設けた正面図である。図3は第一実施例の医療用容器の収容室に設けた包装材の断面図である。

【0023】本実施例に係る炭酸成分入り医療用溶液を収容した医療用容器2の製造方法は、図1及び図2に示す如く一の室5に重炭酸又は炭酸の塩の懸濁液から成る炭酸成分6を液密に収容し、他の室4に炭酸成分6以外の電解質からなる母液7を液密に収容したの後、上記炭酸成分6及び母液7を分けた状態で蒸気滅菌処理し、該滅菌処理後に上記炭酸成分6と母液7を混ぜてなる。また本実施例に係る医療用容器2の製造方法は、上記母液7中のPHを3.8以下とし、且つ上記母液7中の $[\text{O}^- \text{H}]$ を除く負電解質量は母液7中の $[\text{H}^+]$ を除く陽電解質量より $1.5\text{ mE q/L} \sim 10\text{ mE q/L}$ の範囲 (但し、上記炭酸成分6中に重炭酸量より過剰な陽電解質量(塩)が存在する場合には該陽電解質の過剰量の負電解質を加算した後の範囲) で過剰に含める。また本実施例に係る医療用容器2の製造方法は、上記炭酸成分6と母液7との混合後の混合溶液1の炭酸ガス濃度が $10 \sim 200\text{ mHg}$ で存在する。更に、上記炭酸成分6の収容室5を上記蒸気滅菌前にガスバリアー性包装体11で覆うと共に、上記ガスバリアー性包装体11内に炭酸ガス発生型脱酸素剤16を配するものである。

【0024】第一実施例に係る炭酸成分入り医療用溶液を収容した医療用容器2の製造方法を更に詳しく説明すると、先ず、インフレーション成形した透明で柔軟な可撓性樹脂シートを所定の大きさに裁断する。樹脂シートは肉厚が $250\mu\text{m}$ で、内層が厚み $50\mu\text{m}$ の直鎖状低密度ポリエチレンとポリプロピレンとのブレンド物で、外層が厚み $200\mu\text{m}$ の低密度ポリエチレンの二層構造からなる。直鎖状低密度ポリエチレンは融点が 126°C で、ポリプロピレンは融点が 160°C である。また、内層は直鎖状低密度ポリエチレンとポリプロピレンとを65:35の割合でブレンドしたものである。次に、裁断シートの中間部に収容室4と収容室5とを分ける隔離シール部3、3を形成する。隔離シール部3は温度 140°C で10秒間ヒートシールして形成される。隔離シール部は剥離可能シール部として形成され、収容室4を 0.2 K g f/cm^2 以上で圧迫した時に剥離する。樹脂シートの裁断端部2Aから炭酸成分6を充填

し、その裁断端部2Aを熱溶着シールして液密にシールする。裁断端部2Aはシール温度 170°C 及び6秒間のヒートシールで完全固着シールされる。炭酸成分6はアルカリ性重炭酸ナトリウムの懸濁液(3ml)からなり、表1にサンプル1~5の含量(1L溶液とした場合の相当濃度)が示される。

【0025】

【表1】

炭酸成分の組成

サンプルNo.	炭酸成分
	$\text{Na}^+ \cdot \text{HCO}_3^-$
NO.1	26
NO.2	28
NO.3	33
NO.4	38
NO.5	58

単位:mmol/L相当量(懸濁液)

【0026】裁断シートの他の端部2Bを上記端部2Aと同様に固定シールする。かかるシールの際に排出口101を取付ける。排出口101は樹脂製の筒状部材からなる。次に排出口101から1Lの母液7を充填し、排出口101をゴム栓で液密に閉止する。ゴム栓には点滴

用針が刺通されるようになっている。母液7は輸液剤の維持溶液に近い成分の電解質及び糖類が溶解され、表2にサンプル1~5の含量が示される。

【0027】

【表2】

母液の組成

サン プル No.	母液							
	$\text{H}^+ \cdot \text{Cl}^-$	$\text{H}^+ \cdot \text{Lactate}^-$	$\text{Na}^+ \cdot \text{Cl}^-$	$\text{K}^+ \cdot \text{Cl}^-$	$\text{Ca}^{++} \cdot \text{Cl}_2^-$	グルコース	過剰負電 解質量	PH値
NO.1	0	2.5	102	4	1.5	5%	2.5	3.21
NO.2	0	4.5	102	4	1.5	5%	4.5	3.01
NO.3	5	4.5	97	4	1.5	5%	9.5	2.32
NO.4	10	4.5	92	4	1.5	5%	14.5	2.04
NO.5	30	4.5	72	4	1.5	5%	34.5	1.57

単位:mmol/L

【0028】図2に示す如く2枚のガスバリアー性の表シート12と裏シート13で上記医療用容器2の収容室5を覆い、表シート12と裏シート13の互いの周縁を気密に熱溶着シールする。図3に示す如く表シート12は最内層21が厚み100μmの直鎖状低密度ポリエチレンであり、第1中間層22が厚み15μmの延伸ナイロンであり、第2中間層23が厚み9μmのアルミニウム層であり、外層24が厚み12μmのポリエチレンテレフタレート層からなる。一方、裏シート13は、最内層31が厚み100μmの直鎖状低密度ポリエチレンであり、第1中間層32が厚み15μmのポリ塩化ビニリデン層であり、第2中間層33及び第3中間層34が延

伸ナイロン層であり、第4中間層35が厚み9μmのアルミニウム層であり、外層36が厚み12μmのポリエチレンテレフタレート層からなる。そして、第2中間層33と第3中間層34との間には剥離面Cが形成され、裏シート13は剥離面Cを境に、被剥離壁Dと剥離壁Eとに分かれている。剥離壁Eには非透明性の第4中間層35(アルミニウム層)が存在し、被剥離壁Dにはガスバリアー性の第1中間層32(塩化ビニリデン層)が存在している。被剥離壁Dは第1中間層32を有することにより、その酸素ガス透過性が1cc/m²day・

atm以下で、内容物の確認ができる程度に透明性を有している。従って、両シート12、13の最内層21、31は熱溶着シール層となっており、温度130°C及びヒートシール時間20秒間の条件で両シート12、13は周縁で互いに熱溶着シールされる。

【0029】また周縁の熱溶着シール部14は一部が医療用容器2を挟んで隔離シール部3、3の間に形成されている。かかる熱溶着シール部14は隔離シール部3の剥離強度等の剥離機能に影響を与えない温度で形成されることになる。また、熱溶着シール部14の上部には吊り孔15を形成し、吊り孔15は使用時にスタンド等のフックが係止される。これにより、包装体1を形成す

る。尚、表及び裏シート12、13の周縁を完全にシールする前に脱酸素包装体11内には脱酸素剤16が配せられ、脱酸素剤16は重炭酸塩を含む炭酸ガス発生型の除酸素剤である。次に、これをそのまま1日放置したものと、その後、オートクレーブ滅菌処理(110°C)したものに分けてサンプルを作製した。次に、各サンプルの評価を行うため、医療用容器の隔離シール部3を剥離した後、各サンプルのPH値、重炭酸イオンの測定(日本薬局法の定量測定)及びPH値に基づく炭酸ガス分圧を測定した。その結果を表3及び表4に示した。

【0030】

【表3】
高圧蒸気滅菌処理しない混合液の炭酸ガス分圧、PH値及び重炭酸イオン量

サンプル NO.	[HCO ₃ ⁻] mEq/L	PH値	[CO ₂] mmHg
NO.1	23.5	7.22	59.4
NO.2	23.6	7.03	92.4
NO.3	23.5	6.69	201
NO.4	23.3	6.51	302
NO.5	23.1	6.24	558

【0031】

【表4】
高圧蒸気滅菌処理後の混合液の炭酸ガス分圧、PH値及び重炭酸イオン量

サンプル NO.	[HCO ₃ ⁻] mEq/L	PH値	[CO ₂] mmHg
NO.1	23.5	7.29	50.6
NO.2	23.6	7.21	61.1
NO.3	23.5	6.83	146
NO.4	23.4	6.53	289
NO.5	23.5	6.21	608

【0032】表3及び4の結果から炭酸成分6と母液7とを分けて収容して蒸気滅菌処理すれば、各サンプルとも滅菌後の混合液のPH値、及び重炭酸イオン量が一定に得られることが分かる。また、炭酸ガス分圧においては、サンプル4及び5においてはPH値が低く、7付近を維持しないため、化1式に従うかは疑問であるが、サンプル1～3を見る限り、炭酸ガス分圧の滅菌前後の変化量にはあまり差がなく、炭酸ガス分圧も滅菌後は200mmHg以下に収まることから医療用溶液として使用が期待できる。また、サンプル2とサンプル5にあっては、混合後の密閉容器内でのPH値及び重炭酸イオン濃度を追跡した。その結果を表5及び表6に示した。この結果、PH値の変化は密閉系で炭酸ガスの放出も少ないことが分かった。また、サンプル2においては、化1式より混合液中の炭酸ガス濃度は初期混合値が92mmHgで1日放置後が58mmHgとなる。これは体内が許容する十分な吸収量であり、十分な安定性が見られる。

【0033】

【表5】

サンプルNo.2のPH値と重炭酸イオン量の経時変化

サンプル NO.2 時間	[HCO ₃ ⁻]	PH値
直後	23.5	7.03
5分後	23.6	7.04
10分後	23.6	7.01
30分後	23.5	7.02
1時間後	23.6	7.01
3時間後	23.5	7.03
8時間後	23.4	7.10
1日後	23.5	7.22

【0034】

【表6】

サンプルNo.5のPH値と重炭酸イオン量の経時変化

サンプルNo.5	[HCO ₃ ⁻]	PH値
直後	23.1	6.24
5分後	23.2	6.21
10分後	23.1	6.21
30分後	23.2	6.22
1時間後	23.1	6.21
3時間後	23.2	6.25
8時間後	23.2	6.28
1日後	23.5	6.36

【0035】また、本実施例では、炭酸成分6に炭酸ナトリウムを28mmol/L相当量を用い、このきの母液7には、過剰負電解質（乳酸を含む。）を4.5mEq/L、炭酸成分6でのアルカリ塩過剰量の調整剤として塩酸を28mEq/Lを余分に加えた組成とした。この結果、母液7のPH値が1.60であり、滅菌した混合後の混合液のPH値及び重炭酸イオン量の値は、重炭酸塩が23.5mEq/Lで、PH値が7.11となつた。

【0036】次に、上記医療用容器2における炭酸成分母液成分の組成

母液成分の組成

サンプルNo.	母液							
	H ⁺ ·Cl ⁻	H ⁺ ·Lactate ⁻	Na ⁺ ·Cl ⁻	K ⁺ ·Cl ⁻	Ca ⁺⁺ ·Cl ₂ ⁻	グルコース	過剰負電解質量	PH値
NO.6	0	4	102	4	1.5	5%	4	3.06
NO.7	5	5	102	4	1.5	5%	10	2.85

単位:mEq/L

【0039】

医療用容器内の炭酸成分の経時変化

6をアルカリ性重炭酸ナトリウム液（3ml）とする。重炭酸ナトリウム量は、表7のサンプル6、7に示す通りである（1L溶液とした場合の相当濃度）。医療用容器2における母液7を1L収容し、母液7の成分は表8のサンプル6、7に示す通りである。上記医療用容器2は高圧蒸気滅菌され、滅菌後、保存温度60°Cの1カ月、2カ月、4カ月、及び6カ月の重炭酸量及びPH値を測定した。また、母液と重炭成分を混合したときの重炭酸イオン量及びそのPH値を測定するとともに、炭酸成分6を母液ではなく1Lの溶液に希釈して、炭酸成分6の残存量を測定した。結果を表9に示した。

【0037】

【表7】

炭酸成分の組成

サンプルNo.	炭酸成分
	Na ⁺ ·HCO ₃ ⁻
NO.6	15
NO.7	34

単位:mmol/L相当量(懸濁液)

【0038】

【表8】

【表9】

保存期間	サンプルNo.6			サンプルNo.7			炭酸成分の残存量 mEq/L	炭酸成分の残存量 mEq/L		
	母液混合後の各値			母液混合後の各値						
	[HCO ₃ ⁻] mEq/L	PH値	[CO ₂] mmHg	[HCO ₃ ⁻] mEq/L	PH値	[CO ₂] mmHg				
初期値	11.01	6.75	82	14.33	24.10	6.71	195	32.41		
1ヶ月後	10.91	6.83	68	13.55	23.84	6.82	143	30.63		
2ヶ月後	11.21	6.92	57	13.14	24.58	7.12	78	29.32		
4ヶ月後	10.80	7.11	36	12.82	24.01	7.23	60	28.14		
6ヶ月後	10.82	7.33	21	11.95	24.30	7.44	37	28.85		

【0040】この結果、過酷試験により室5内の炭酸成分6は80%近くまで減少するが、炭酸成分6と母液7を混合した場合の重炭酸イオン量には変化が見られず、また、PH値及び炭酸ガス量も必要十分量に維持されている。上記実施例では、輸液剤の組成を用いたが、臓器

保存液等に用いても良い。上記実施例では、輸液剤の母液を一の収容室4に収容したが、アミノ酸と糖とを含むものについては収容室4を更に2以上の室に分けても良い。上記実施例では、インフレーション樹脂シートから容器本体を成形したが、可携性で透明性を有する限り、

ブロー成形物、射出成形物、真空成形物等であっても良い。上記実施例では、容器に室を分けて主配合剤と補助配合剤とを区分したが、別別の容器を接続させて形成しても良く、また、無菌的連通手段は剥離可能な隔離シール部である必要はない。

【0041】

【発明の効果】以上説明したように本発明に係る炭酸成分入り医療用溶液を収容した医療用容器の製造方法によれば、一の室に重炭酸又は炭酸の塩又は塩溶液から成る炭酸成分を液密に収容し、他の室に重炭酸以外の電解質からなる母液を液密に収容したの後、上記炭酸成分及び母液を分けた状態で蒸気滅菌処理し、該滅菌処理後に上記炭酸成分と母液を混ぜてなるので、製造前、製造後、或いは長期保存後のどの段階であっても使用に際して、医療用溶液はPH値がほぼ一定に維持され、且つ炭酸ガス濃度も一定に維持される。

【図面の簡単な説明】

【図1】図1は本発明に係る炭酸成分入り医療用溶液を収容した医療用容器の製造方法における第一実施例の医療用容器の正面図である。

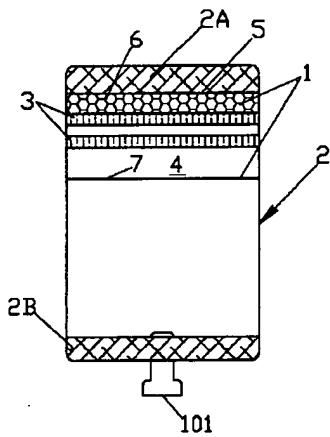
【図2】図2は第一実施例の医療用容器の炭酸成分の収容室に包装材を設けた正面図である。

【図3】図3は第一実施例の医療用容器の収容室に設けた包装材の断面図である。

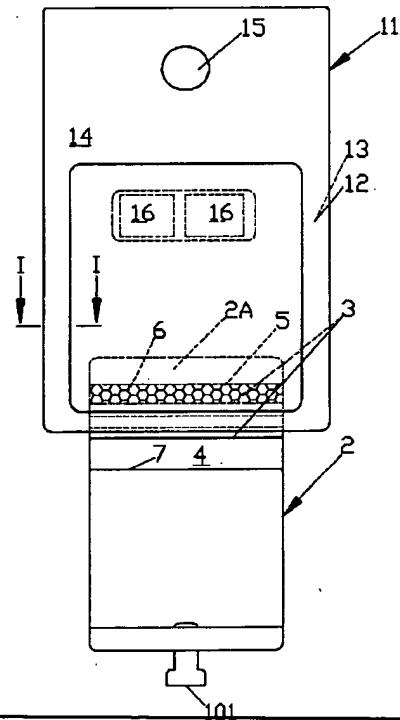
【符号の説明】

1	薬液
2	医療用容器
3	隔離シール部
4	母液の収容室
5	炭酸成分の収容室
6	炭酸成分
7	母液

【図1】



【図2】



【図3】

